

5104/46

URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

*P o t r d i l o*

REC'D 04 JAN 2005

WIPO

PCT

*C e r t i f i c a t e*

Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

29.12.2003 (29.dec.2003)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200300320

(54) Naziv (*Title*):

Sinteza optično čistega (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida

Za izdajo tega potrdila je bila plačana taksa v višini 255,00 SIT po prvi alinei tarifne številke 4 taksne tarife Zakona o upravnih taksah (Uradni list RS, št. 8/00 in nadaljnji).

Ljubljana, 29.12.2004



Janez Milač  
višji svetovalec II

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

## ZAHTEVA ZA PODELITEV PATENTA

### 1. Naslov za obveščanje:

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana

tel.: 580 20 05  
faks: 568 21 23

šifra: 33577/SI/MOP

### Potrdilo o prejemu prijave (izpolni urad)

Datum vložitve prijave: 29.12.2003

Številka prijave: **P-200300320**

Žig urada in podpis:



Registrska številka:

### 2. Prijavitelj (priimek, ime in naslov, za pravne osebe firma in sedež):

Lek farmacevtska družba d.d.  
Verovškova 57  
1000 Ljubljana

### 3. Zastopnik:

### 4. Izumitelj (priimek, ime in naslov):

Mohar Barbara, Kemijski inštitut, Hajdrihova 19, 1000 Ljubljana

### 5. Naziv izuma:

Sinteza optično čistega (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida

### 6. Podatki o zahtevani prednostni pravici in podlagi zanjo:

### 7. Dodatne zahteve:


- ☐ prijava je za patent s skrajšanim trajanjem
- ☐ predhodna objava patenta po preteku \_\_\_\_ mesecev
- ☐ prijava je izložena iz prijave številka:

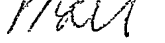
### 8. Izjava:

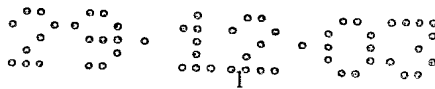
- ☐ izjava o skupnem predstavniku:

### 9. Priloge:

- ☒ opis izuma, ki ima 11 strani 2x
- ☒ patentni zahtevek (zahtevki), ki ima(jo) 2 strani; število zahtevkov: 18 2x
- ☐ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: \_\_\_\_
- ☒ povzetek 2x
- ☐ potrdilo o plačilu prijave pristojbine
- ☐ potrdilo o deponiranju biološkega materiala, če gre za izum, ki ga ni mogoče drugače opisati
- ☐ pooblastilo zastopniku
- ☐ generalno pooblastilo zastopniku je deponirano pri uradu pod št.: \_\_\_\_
- ☐ potrdilo o razstavi prednostni pravici
- ☐ podatki o drugih prijaviteljih
- ☐ podatki o drugih izumiteljih
- ☐ prikaz zaporedja nukleotidov ali aminokislin v opisu
- ☐ prijava je bila predhodno posredovana po faksu ali v elektronski obliki
- ☐

	
REPUBLIKA SLOVENIJA MINISTRSTVO ZA GOSPODARSTVO URAD RS ZA INTELEKTUALNO LASTNINO	
Prejeto dne: <u>29-12-2003</u>	Osebnost oddaja: <input type="checkbox"/>
Podpis: _____	Oddano priporočeno dne: <u>24.12.03</u>
Šifra: _____	Poštna številka: <u>23534</u>

Alenka Košak   
Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)



## SINTEZA OPTIČNO ČISTEGA (R)-5-(2-AMINOPROPIL)-2-METOKSIBENZENSULFONAMIDA

### *Področje tehnike*

Ta izum spada v področje kemijske sinteze ter obravnava postopek za sintezo tamsulozina.

V ožjem smislu ta izum obravnava sintezo tamsulozina preko intermedjata v sintezi, pripravljenega po novem postopku.

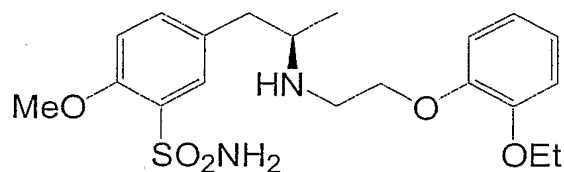
### *Tehnični problem*

Obstaja stalna potreba pripraviti farmacevtsko učinkovino s kvaliteto, ki je primerna za vgradnjo v končno zdravilo, na čimbolj tehnološko enostaven in ekonomičen način. Tamsulozin je kiralna molekula, kot zdravilna učinkovina pa se uporablja njen (R)-enantiomer. Zagotovitev optično čiste spojine z minimalnim deležem neželenega (S)-izomera predstavlja resen tehničen problem, ki ga je sorazmerno zahtevno rešiti, saj enantiomerov ne moremo ločevati s klasičnimi kemijskimi metodami in ločitvami.

Namen izuma je pripraviti (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamid iz cenene kiralne spojine tako, da v poznejših fazah sinteze na dražjih intermediatih ne bi bilo treba izvesti nobenega ločevanja.

### *Stanje tehnike*

Tamsulozin je farmacevtska učinkovina iz skupine antagonistov adrenoreceptorjev  $\alpha$ -1, ki se uporabljajo za zdravljenje motenj v delovanju prostate. Tamsulozin spada kemijsko med benzensulfonamide oziroma derivate sulfamoiifenetilamina in je (R)-5-(2-((2-(2-etoksifenoksi)etil)amino)propil)-2-metoksibenzensulfonamid (formula 1).



1

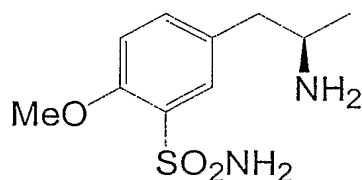
Na trgu je tamsulozin v obliki hidroklorida čistega (R)-enantiomera in se uporablja za zdravljenje benigne hiperplazije prostate. V celotnem tekstu tako pod imenom tamsulozin mislimo spojino s formulo (1) v obliki hidrokloridne soli, samo spojino v nesolni obliki pa navajamo kot tamsulozin-bazo.

Pripravimo ga lahko po osnovnem patentu EP 34432 – dobimo racemat, ki ga čistimo s kolonsko kromatografijo na kiralnem nosilcu.

Patent EP 380144 razkriva sintezo preko N-((R)-1-feniletil)-derivata, vendar je tudi pri tem postopku potrebno ločevanje diastereoizomerov, ki je lahko nepopolno, poleg tega pa podaljša postopek in zniža izkoristek, s tem pa podraži proizvodnjo.

Patent JP 02306958 razkriva alternativno sintezo iz kiralnega (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida.

Patentni prijavi WO 03/37850 in WO 03/37851 razkrivata alternativno pripravo tamsulozina preko sinteze kristalinične racemne tamsulozin-baze, ki jo je treba čistiti z drago kafa-5-sulfonsko kislino. V WO 03/37850 je takšno ločevanje končnega racemnega tamsulozina eksplicitno navedeno, vendar v zadnji stopnji obstaja vedno nevarnost, da kiralna ločitev ne bo popolna, pri čemer bi dobili produkt z večjim deležem nasprotnega enantiomera. V vseh drugih primerih pa je potrebno pripraviti optično čist (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamid (2).



2

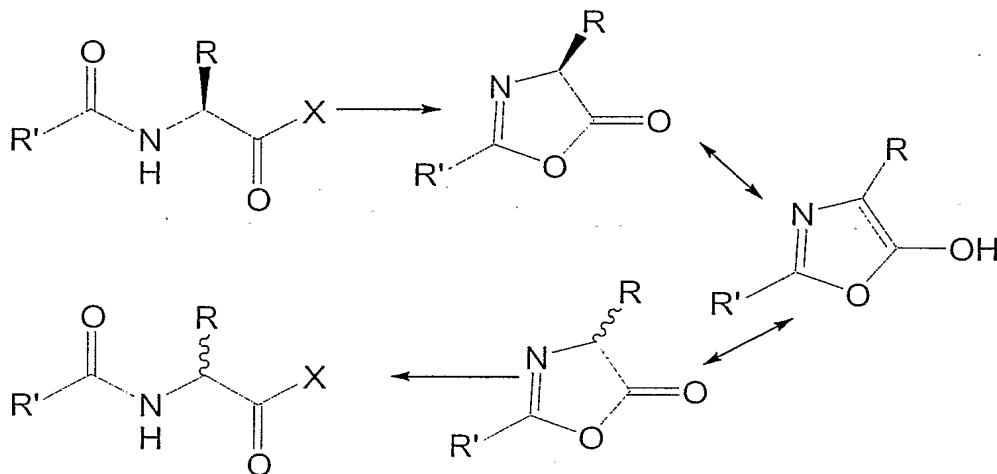
Friedel-Craftsova reakcija N-trifluoroacetil substituiranih derivatov amino kislin je bila opisana na primeru benzena in veratrola (J. E. Nordlander et al., J. Org. Chem., 50 (1985), 3481) ter pri pripravi homokiralnih katinonov (M. Osorio-Olivares et al., Tetrahedron: Asymmetry, 14 (2003), 1473).

#### *Opis nove rešitve z izvedbenimi primeri*

Alanin je preprosta surovina, komercialno je dostopen v večjih količinah v visoki optični čistoti. Sinteza (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida iz takšne surovine po načinu, ki je opisan v tem izumu, ne zahteva enantioselektivne sinteze in ločitve enantiomerov, pri kateri obstaja nevarnost, da ne bo popolna, ker bi vodila do produkta s prenizkim enantiomernim presežkom (=e.e.) oziroma do optično nečistega produkta. Izbrati je torej treba reakcije, pri katerih ne pride do racemizacije na asimetričnem ogljikovem atomu, tako da pridemo do optično čistega produkta, ki ga lahko uporabimo za sintezo farmacevtske učinkovine tamsulozina.

Presenetljivo smo ugotovili, da je mogoče iz D-alanina z minimalnim številom stopenj sintetizirati (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamid, in sicer s pomočjo reakcij, pri katerih ne pride do racemizacije asimetričnega centra. Tako lahko pripravimo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamid s takšno optično in kemijsko čistoto, da je primeren za pripravo tamsulozina za farmacevtsko uporabo.

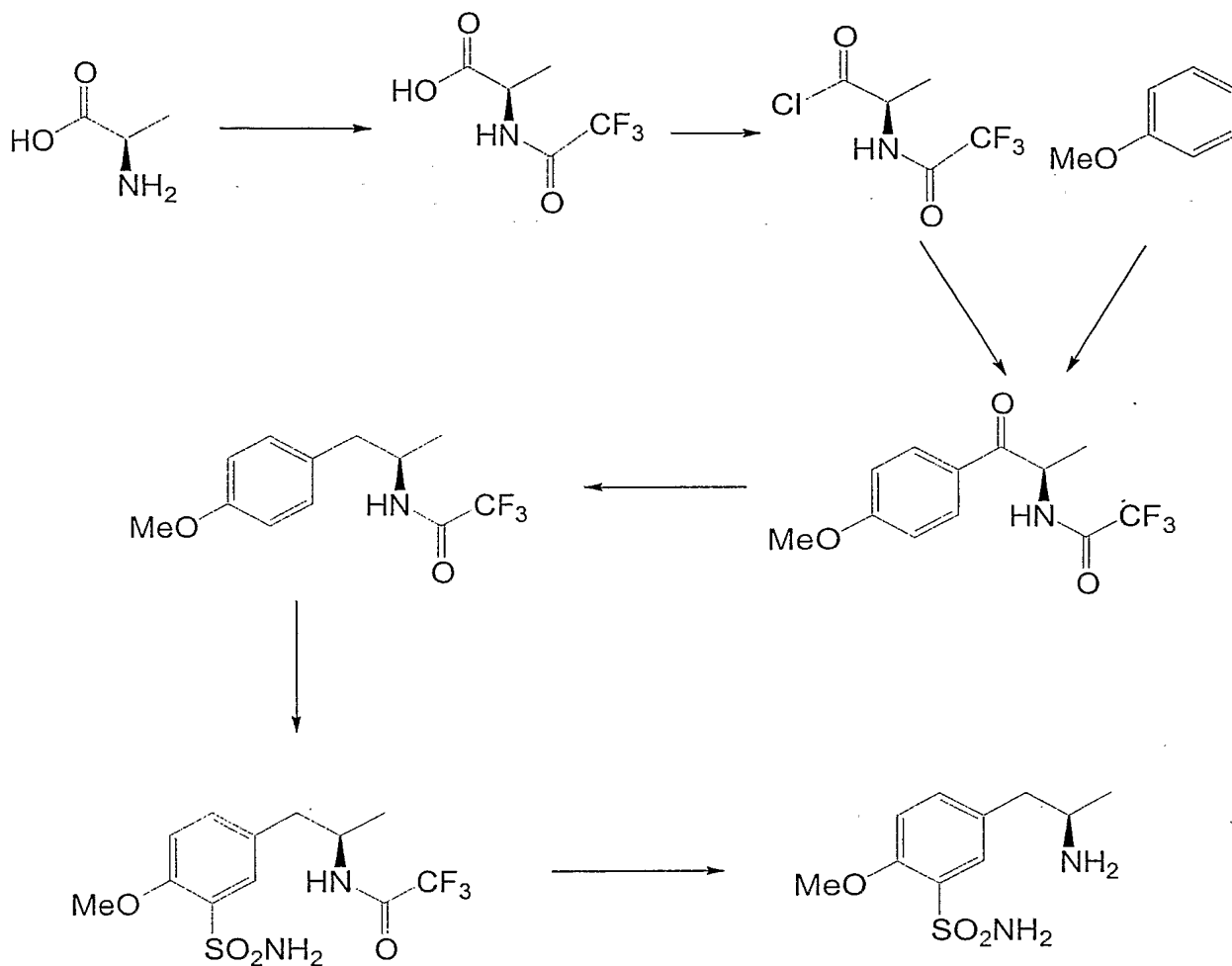
Alanin lahko zaščitimo s skupino, kakršna se uporablja v sintezi peptidov, vendar je treba snovno izbrati takšno, da v naslednji stopnji sinteze kislinskega klorida ne pride do racemizacije preko pretvorbe oksazolidinona (shema 1). Takšne so lahko, vendar ne samo izključno te, npr. naslednje skupine trifluoacetilna, alkiloksikarbonilna (kot npr. t-butoksikarbonilna, benziloksi-karbonilna, fluorenilmetiloksikarbonilna), ftalimidna. Prednostna je trifluoro-acetilna skupina, celotna sinteza (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzen-sulfonamida, uporabljajoč to zaščitno skupino, pa je prikazana na shemi 2.



Shema 1

Zaščiteni D-alanin moramo pretvoriti v aktiviran reagent, primeren za pretvorbe v pogojih Friedel-Craftsove reakcije, tak reagent pa je npr. kislinski klorid, anhidrid ali kakšen drug reagent, znan iz peptidne sinteze. Prednostni za to reakcijo so kislinski kloridi, ki jih pripravimo z znanimi reagenti za pripravo kislinskih kloridov. Kot bolj prednostna za pripravo (R)-(N-trifluoroacetil)propionil klorida sta oksalil klorid in tionil klorid, najbolj prednostno tionil klorid.

Aktiviran kislinski reagent lahko izoliramo in ga kot takega doziramo v naslednjo reakcijo, ali pa ga v nadaljnjo reakcijsko stopnjo prenesemo v raztopini, brez izolacije. Metilenklorid je topilo, primerno tako za tvorbo klorida kot tudi za Friedel-Craftsovo reakcijo, tako da nastali reagent dodamo kar iz reakcijske stopnje tvorbe klorida. Metoksibenzen ali anizol je dovolj aktiviran za elektrofilne substitucije Friedel-Craftsovega tipa, tako da reakcija s kloridom zaščitenega D-alanina gladko poteče. Za Friedel-Craftsove reakcije je potreben dodatek Lewisove kisline, kot so na primer aluminijeve, železove (III), kositrove (IV), bizmutove, borove spojine in soli mnogih drugih kovin prehoda in lantanidov.



Shema 2

Pri konkretni reakciji anizola in (R)-2-(N-trifluoroacetyl)propionilklorida pride lahko do substitucije na mesto para (4 glede na metoksi skupino) ali orto (2 glede na metoksi skupino) glede na aktivacijo za elektrofilne substitucije. Ugotovili smo, da je mesto para v tej reakciji bolj favorizirano. Razmerje med orto- in para-substituiranim produktom je odvisno od pogojev reakcije, topila, predvsem pa od vrste Lewisove kisline. Delež orto substituiranega produkta od celotne količine substituiranih produktov je bil med 15 in 30 %, kot Lewisove kisline pa smo uporabili  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$  in bizmutov triflat brez dodatka ko-liganda nitrometana ali z njim. Reakcijo vodimo pri temperaturah od 0 do 45 °C,



prednostno pri temperaturi 20-25 °C. Optimalen izkoristek daje aluminijev klorid pri sobni temperaturi, pri čemer za optimalen izračun upoštevamo izkoristek pretvorbe, delež para-substituiranega produkta in odsotnost racemizacije na asimetričnem ogljikovem atomu.

Dobljenemu intermediarnemu propiofenonu lahko reduciramo okso-skupino s popolno redukcijo do metilenske skupine. Kot učinkovite reducente na teh spojinah lahko uporabljamo silicijeve hidride, bodisi kot polialkilhidroksisiloksane ali kot alkilsilane. Prednostno smo uporabili trietilsilan. Dobimo N-zaščiten (R)-(4-metoksifenil)propan-2-amin.

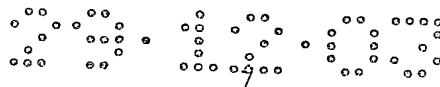
Dobljeno spojino klorosulfoniramo s klorosulfonsko kislino, pri čemer gre elektrofilna substitucija prvenstveno na mesto 2 glede na metoksi skupino. Klorosulfoniramo lahko v reagentu samem, lahko pa ga redčimo. Kot medij za to reakcijo smo prednostno uporabili tionil klorid. Dobljeni sulfonil klorid pretvorimo v sulfonamid z amoniakom, prednostno z vodno raztopino amoniaka.

Želeno spojino, (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamid, dobimo z odstranitvijo zaščitne skupine. Tako je npr. za odstranitev trifluoroacetilne skupine potreben ali kisel medij, npr. razredčena klorovodikova kislina, ali bazičen medij, npr. hidroliza s kalijevim karbonatom v alkoholu, prednostno metanolu, še bolj prednostno v vlažnem metanolu. Tako dobljeni (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamid je primerna surovina za izdelavo tamsulozina, saj ne detektiramo več kot 0,3 % neželenega (S)-izomera. Tamsulozin-bazo pa po znanem postopku pretvorimo v tamsulozin hidroklorid, ki je primeren za farmacevtsko uporabo.

Naš izum torej izhaja iz potrebe po učinkoviti tehnološki rešitvi za sintezo tamsulozina, torej po izdelavi postopka, ki je hitrejši in cenejši od znanih, posebej še z vidika, da se izognemo ločevanjem na koncu postopka.

Izum pojasnjujejo, vendar z ničimer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:





### Primer 1

#### D-N-(trifluoroacetil)alanin

K zmesi D-alanina (20,00 g; 0,224 mol) in trietilamina (31,3 ml; 0,224 mol) v absolutnem metanolu (200 ml) smo dodali etil trifluoroacetat (33,4 ml; 0,280 mol) in mešali pri sobni temperaturi toliko časa, da je postala zmes homogena (pribl. 1 dan). Raztopino smo koncentrirali na rotavaporju (35 °C; 16 mmHg) in nato raztopili v zmesi THF/voda (1:1; 140 ml). Dodali smo kislo ionsko izmenjevalno Dowex 50W-X8 (100 g), mešali 10 minut, filtrirali in ponovno koncentrirali na rotavaporju (35 °C; 16 mm Hg). Preostanek smo sublimirali (80 °C; 0,05 mm Hg). Dobili smo čist produkt v obliki brezbarvnih kristalov (33,50 g; 80,8 %).

### Primer 2

#### (R)-N-(trifluoroacetil)- $\alpha$ -amino-4'-metoksipropiofenon

K zmesi D-N-(trifluoroacetil)alanina (10,00 g; 0,054 mol) in piridina (50  $\mu$ l) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) smo dodali pri sobni temperaturi po kapljicah tionil klorid (4,1 ml; 0,057 mol) in nato mešali 5 ur pri 45 °C. Dodali smo anizol (7,0 ml; 0,065 mol) in raztopino ohladili na ledeni kopeli. Po porcijah smo dodali  $\text{AlCl}_3$  (7,92 g; 0,059 mol) in mešali pri sobni temperaturi 36 ur. Reakcijo smo končali z dodatkom mrzle 1M HCl (150 ml) in ledu (100 ml). Organsko fazo smo spirali z 1M HCl (2  $\times$  100 ml), vodo (2  $\times$  100 ml), nasičeno raztopino  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  100 ml), sušili nad brezvodnim natrijevim sulfatom ter uparili. K preostanku smo dodali ob mešanju petroleter (25 ml). Izpadel je para-produkt, ki smo ga odnučali in sprali s petroletrom (2  $\times$  25 ml). Dobili smo bele igličaste kristale: 4,80 g; >99 % e.e.;  $[\alpha]_{579}^{23}$  -40,4;  $[\alpha]_{546}^{23}$  -47,0 (c 1,0; MeOH), vsebnost orto-produkta 1-2 %, tališče 110-114 °C,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,52 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ; J= 7,2 Hz); 3,91 (s, 3H, MeO); 5,47 (m, 1H, CH); 7,00 (m, 2H, H-2,6); 7,64 (širok s, 1H,  $\text{NHCOCF}_3$ ); 7,97 (m, 2H, H-3,5).



Iz filtrata je izpadla dodatna porcija kristalov, ki smo jih odnučali in sprali s petroletrom ( $2 \times 15$  ml): 1,4 g; orto:para = 1:1.

### Primer 3

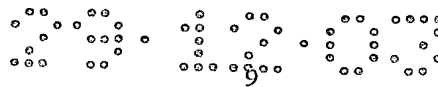
#### (R)-N-(trifluoroacetyl)-α-amino-4'-metoksi-propiofenon

K ohlajeni ( $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) zmesi D-N-(trifluoroacetyl)alanina (1,00 g; 5,4 mmol) in piridina (1 kapljica) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) smo dodali po kapljicah oksalil klorid (0,50 ml; 5,7 mmol) in nato mešali 2 uri pri sobni temperaturi. Dodali smo nitrometan (330 mg; 5,4 mmol), anizol (0,7 ml; 6,5 mmol) in raztopino ohladili na ledeni kopeli. Po porcijah smo dodali  $\text{AlCl}_3$  (0,79 g; 5,9 mmol) in mešali 36 ur pri sobni temperaturi. Reakcijo smo končali z dodatkom mrzle 1M HCl (15 ml) in ledu (10 ml). Organsko fazo smo spirali z 1M HCl ( $2 \times 10$  ml), vodo ( $2 \times 10$  ml), nasičeno raztopino  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  ml), sušili nad brezvodnim natrijevim sulfatom ter uparili. K preostanku smo dodali ob mešanju petroleter (2,5 ml). Izpade para-produkt, ki smo ga odnučali in sprali s petroletrom ( $2 \times 2,5$  ml). Dobili smo bele igličaste kristale: 330 mg, >99 % e.e.

### Primer 4

#### (R)-N-(trifluoroacetyl)-α-amino-4'-metoksi-propiofenon

K zmesi D-N-(trifluoroacetyl)alanina (1,0 g; 5,4 mol) in piridina ( $5,0\text{ }\mu\text{l}$ ) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) smo dodali pri sobni temperaturi po kapljicah tionil klorid (0,41 ml; 5,7 mol) in nato mešali 5 ur pri  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Dodali smo nitrometan (330 mg; 5,4 mmol), anizol (0,7 ml; 6,5 mol) in raztopino ohladili na ledeni kopeli. Po porcijah smo dodali  $\text{FeCl}_3$  (0,96 g; 5,9 mol) in mešali 24 ur pri sobni temperaturi. Reakcijo smo končali z dodatkom mrzle 1M HCl (15 ml) in ledu (10 ml). Organsko fazo smo spirali z 1M HCl ( $2 \times 10$  ml), vodo ( $2 \times 10$  ml), nasičeno raztopino  $\text{NaHCO}_3$  ( $2 \times 10$  ml), sušili nad brezvodnim natrijevim sulfatom ter uparili. K preostanku smo dodali ob mešanju petroleter (2,5 ml). Izpadel je para-produkt, ki smo ga odnučali in sprali s petroletrom ( $2 \times 2,5$  ml). Dobili smo bele igličaste kristale: 405 mg, >99 % e.e.



### Primer 5

#### (R)-N-(trifluoroacetil)- $\alpha$ -amino-4'-metoksiopropiofenon

K zmesi D-N-(trifluoroacetil)alanina (10,00 g; 0,054 mol) in piridina (50  $\mu$ l) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) smo dodali pri sobni temperaturi po kapljicah tionil klorid (4,1 ml; 0,057 mol) in nato mešali 5 ur pri 45 °C. Dodali smo anizol (7,0 ml; 0,065 mol) in raztopino ohladili na ledeni kopeli. Po porcijah smo dodali  $\text{TiCl}_4$  (32,1 g; 0,135 mol) in mešali 36 ur pri sobni temperaturi. Reakcijo smo končali z dodatkom mrzle 1M HCl (150 ml) in ledu (100 ml). Organsko fazo smo spirali z 1M HCl (2  $\times$  100 ml), vodo (2  $\times$  100 ml), nasičeno raztopino  $\text{NaHCO}_3$  (2  $\times$  100 ml), sušili nad brezvodnim natrijevim sulfatom ter uparili. K preostanku smo dodali ob mešanju petroleter (25 ml). Izpadel je para-produkt, ki smo ga odnučali in sprali s petroletrom (2  $\times$  25 ml). Dobili smo bele igličaste kristale: 0,6 g; >99 % e.e.

### Primer 6

#### (R)-2-(N-(trifluoroacetil)amino)-1-(4'-metoksifenil)propan

K raztopini (R)-2-N-(trifluoroacetil)- $\alpha$ -amino-4'-metoksiopropiofenona (7,5 g; 27,2 mmol) v  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  (21 ml; 273 mmol) smo dodali po kapljicah trietilsilan (13,5 ml; 81,8 mmol) in mešali 1 dan pri sobni temperaturi. Nato smo zmes zlili na led (40 ml) in nevtralizirali s 4 N NaOH. Produkt smo ekstrahirali v EtOAc (3  $\times$  20 ml), sušili nad  $\text{MgSO}_4$ , filtrirali in uparili. Preostanek smo sprali s heptanom (3  $\times$  30 ml) in posušili. Dobili smo brezbarvne kristale: 6,78 g; >99% e.e.;  $[\alpha]_D^{23} +15,0$  (c 1,0; MeOH); tališče 100-102 °C,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,21 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 6,6$  Hz); 2,79 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,80 (s, 3H, OMe); 4,25 (m, 1H, CH); 6,05 (širok s, 1H,  $\text{NHCOCF}_3$ ); 6,86 (m, 2H, H-3,5); 7,08 (m, 2H, H-2,6).

### Primer 7

#### (R)-2-(N-(trifluoroacetil)amino)-1-(4'-metoksi-3'-sulfamoi)fenilpropan

K ohlajeni (-10 °C) raztopini (R)-2-(N-(trifluoroacetil)amino)-1-(4'-metoksi)fenilpropana (5,00 g; 19,1 mmol) v  $\text{SOCl}_2$  (4,2 ml; 57,4 mmol) smo dodali po

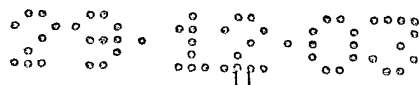


kapljicah  $\text{ClSO}_3\text{H}$  (2,5 ml; 38,2 mmol). Zmes smo počasi ogrejeli na  $40^\circ\text{C}$  in mešali 3 ure pri tej temperaturi. Dobili smo rjavo-rdeče obarvano viskozno zmes, ki smo jo ohlajeno na sobno temperaturo po kapljicah dodajali na ohlajeno ( $0^\circ\text{C}$ ) vodno raztopino 28 %  $\text{NH}_4\text{OH}$  (30 ml) in acetona (15 ml). Po končanem dodajanju smo zmes mešali 10 minut in nato aceton odparili. Izpadel je produkt kot bela oborina, ki smo jo odnučali, sprali z vodo ( $2 \times 20$  ml), posušili in nato sprali z  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  (40 ml): bel prah; 6,13 g; 94 %-ni izkoristek.  $[\alpha]_{546}^{23} -5,0$  (c 1,0; MeOH); tališče  $171\text{--}173^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1,14 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 6,6$  Hz); 2,76 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 3,87 (s, 3H, OMe); 4,00 (m, 1H, CH); 7,01 (br s, 2H,  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ ); 7,12 (d, 1H, H-5;  $J = 8,4$  Hz); 7,38 (dd, 1H, H-6;  $J = 8,4$  in  $2,1$  Hz); 7,58 (d, 1H, H-2;  $J = 2,1$  Hz); 9,34 (širok d, 1H,  $\text{NHCOCF}_3$ ;  $J = 8,1$  Hz).

#### Primer 8

##### (R)-2-amino-1-(4'-metoksi-3'-sulfamoil)fenilpropan

K raztopini (R)-2-(N-(trifluoroacetil)amino)-1-(4'-metoksi-3'-sulfamoil)fenilpropana (4,00 g; 11,75 mmol) v MeOH (80 ml) smo dodali  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (13 g; 94 mmol) in vode (5 ml). Zmes smo segrevali 8 ur pri temperaturi vrenja in uparili. K preostanku smo dodali vodo (20 ml) in mešali preko noči. Izpadel je produkt v obliki bele oborine, ki smo jo odnučali, sprali z vodo ( $2 \times 5$  ml) in posušimo; dobili smo rahlo obarvan bel prah, 2,65 g; 94 %-ni izkoristek, 97+ %-na čistost po  $^1\text{H-NMR}$ . Produkt smo prekrizalizirali iz  $i\text{-PrOH}$  (45 ml): dobili smo rahlo obarvan bel prah; 2,55 g; 89 %-ni izkoristek, >98 %-na čistost po  $^1\text{H-NMR}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -17,8$  (c 1,0, MeOH); tališče  $168\text{--}170^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,94 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ;  $J = 6,3$  Hz); 2,51 (m, prekrit z DMSO,  $\text{CH}_2$ ); 2,94 (m, 1H, CH); 3,87 (s, 3H, OMe); 7,11 (d, 1H, H-5;  $J = 8,4$  Hz); 7,36 (dd, 1H, H-6;  $J = 8,4$  in  $2,0$  Hz); 7,36 (d, 1H, H-2;  $J = 2,0$  Hz)



### Primer 9

#### 5-(2-(2-(2-etoksifenoksi)-etilamino)-propil)-2-metoksi-benzensulfonamid hidroklorid (tamsulozin)

(R)-2-(N-(trifluoroacetyl)amino)-1-(4'-metoksi-3'-sulfamoil)fenilpropana (10 g), 2-(o-etoksifenoksi)etil bromida (19 g) in MeOH (170 ml) smo refluktirali 43 ur. MeOH smo vakuumsko uparili na rotavaporju pri 60 °C. Preostanku smo dodali 170 ml vode, 130 ml etilacetata ter med hlajenjem in mešanjem 16 g 50 %-nega NaOH. Če obe fazi nista bili bistri, smo dodali še NaOH do zbistritve. Po ločbi obeh faz smo vodno fazo ekstrahirali še z dvakrat po 100 ml etilacetata. Združene ekstrakte smo sperali z 2 x 130 ml vode in vakuumsko uparili na rotavaporju pri 60 °C. Dobljena surova tamsulozin-baza je vsebovala še precej prebitnega 2-(2-etoksifenoksi)etilbromida. Rastopili smo ga v 100 ml EtOH in dodali med hlajenjem in mešanjem 7 ml etanolne HCl (pribl. 300 mg HCl/ml). Med hlajenjem (0 °C) smo mešali 4 ure in nastali surovi tamsulozin v obliki hidroklorida odcentrifugirali in sprali z 20 ml hladnega EtOH in sušili v vakuumu pri 40 °C. Dobili smo 7,0 g produkta.

Lek farmacevtska družba d.d.

# PATENTNI ZAHTEVKI

1. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida, značilen po tem, da izhajamo iz D-alanina.
2. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida, značilen po tem, da zajema naslednje reakcijske stopnje:
  - a) vezavo zaščitne skupine na aminsko skupino D-alanina,
  - b) spajanje N-zaščenega D-alanina in metoksibenzena s Friedel-Craftsovo reakcijo ob prisotnosti Lewisove kisline kot katalizatorja, da nastane ustrezen 4'-metoksi-2-amino substituirani propiofenon,
  - c) popolno redukcijo okso-skupine dobljenega propiofenona, da dobimo ustrezen N-zaščiteni 1-(4-metoksifenil)propan-2-amin,
  - d) klorosulfoniranje dobljenega N-zaščenega 1-(4-metoksifenil)propan-2-amina z nadaljnjo amonolizo klorosulfonilne skupine,
  - e) odstranitev zaščitne skupine.
3. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 2, značilen po tem, da je zaščitna skupina trifluoroacetilna skupina, reagent za vezavo pa etil trifluoroacetat.
4. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 2, značilen po tem, da je Lewisova kislina bizmutova, titanova, železova (III) ali aluminijeva sol.
5. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 4, značilen po tem, da je Lewisova kislina železov (III) klorid.
6. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 4, značilen po tem, da je Lewisova kislina aluminijev klorid.
7. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 2, značilen po tem, da je reducent za popolno redukcijo trietilsilan.
8. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 2, značilen po tem, da je reagent za klorosulfoniranje klorosulfonska kislina.

9. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 2, značilen po tem, da je reagent za amonolizo klorosulfonilne skupine vodna raztopina amoniaka.
10. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevku 2, značilen po tem, da je reagent za odstranitev zaščitne skupine na aminu kalijev karbonat.
11. Postopek za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevkih 1-10, značilen po tem, da se ta postopek nadaljuje s pripajanjem o-etoksifenoksietilne skupine, tako da dobimo tamsulozin.
12. Postopek za sintezo tamsulozina, značilen po tem, da vključuje eno ali več izmed stopenj (a) do (e) iz postopka za sintezo (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida po zahtevkih 1-10.
13. (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamid, značilen po tem, da je pripravljen po postopkih iz zahtevkov 1-10.
14. Tamsulozin, značilen po tem, da je pripravljen iz (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida, pridobljenega po postopkih iz zahtevkov 1-10.
15. Uporaba (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida, značilnega po tem, da je pripravljen po postopkih iz zahtevkov 1-10, za sintezo tamsulozina.
16. (R)-1-(4-metoksi-3-sulfamoilfenil)-2-trifluoroacetilaminopropan.
17. (R)-1-(4-metoksi-3-sulfamoilfenil)-2-trifluoroacetilamino-1-propanon.
18. Farmacevtska formulacija s tamsulozinom ali tamsulozin hidrokloridom, značilna po tem, da je tamsulozin pripravljen iz (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida, pridobljenega po postopkih iz zahtevkov 1-10.



#### IZVLEČEK

V izumu prikazujemo postopek za sintezo optično čistega (R)-5-(2-aminopropil)-2-metoksibenzensulfonamida, ki je intermediat v sintezi tamsulozina, brez potrebe po ločitvi enantiomerov ali uporabe enantioselektivne sinteze.